



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K</p>	A2	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/13489</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. April 1997 (17.04.97)</p>											
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE96/01876</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 27. September 1996 (27.09.96)</p> <p>(30) Prioritätsdaten:</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 30%;">195 36 496.1</td> <td style="width: 30%;">29. September 1995 (29.09.95)</td> <td style="width: 40%;">DE</td> </tr> <tr> <td>196 11 374.1</td> <td>22. März 1996 (22.03.96)</td> <td>DE</td> </tr> <tr> <td>196 19 512.8</td> <td>14. Mai 1996 (14.05.96)</td> <td>DE</td> </tr> </table> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): DR. WILLMAR SCHWABE GMBH & CO. [DE/DE]; Willmar-Schwabe-Strasse 4, D-76227 Karlsruhe (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ERDELMEIER, Clemens [DE/DE]; Glogauer Strasse 32, D-76139 Karlsruhe (DE). GRETHLEIN, Eckhart [DE/DE]; Bruchwiesen 13, D-76327 Pfinztal (DE). LANG, Friedrich [DE/DE]; Berwartsteinstrasse 20, D-76767 Hagenbach (DE). OSCHMANN, Rainer [DE/DE]; An den Thoräckern 57 a, D-76829 Landau (DE).</p> <p>(74) Anwälte: VOSSIUS, Volker usw.; Holbeinstrasse 5, D-81679 München (DE).</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KG, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE96/01876</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 27. September 1996 (27.09.96)</p> <p>(30) Prioritätsdaten:</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 30%;">195 36 496.1</td> <td style="width: 30%;">29. September 1995 (29.09.95)</td> <td style="width: 40%;">DE</td> </tr> <tr> <td>196 11 374.1</td> <td>22. März 1996 (22.03.96)</td> <td>DE</td> </tr> <tr> <td>196 19 512.8</td> <td>14. Mai 1996 (14.05.96)</td> <td>DE</td> </tr> </table> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): DR. WILLMAR SCHWABE GMBH & CO. [DE/DE]; Willmar-Schwabe-Strasse 4, D-76227 Karlsruhe (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ERDELMEIER, Clemens [DE/DE]; Glogauer Strasse 32, D-76139 Karlsruhe (DE). GRETHLEIN, Eckhart [DE/DE]; Bruchwiesen 13, D-76327 Pfinztal (DE). LANG, Friedrich [DE/DE]; Berwartsteinstrasse 20, D-76767 Hagenbach (DE). OSCHMANN, Rainer [DE/DE]; An den Thoräckern 57 a, D-76829 Landau (DE).</p> <p>(74) Anwälte: VOSSIUS, Volker usw.; Holbeinstrasse 5, D-81679 München (DE).</p>	195 36 496.1	29. September 1995 (29.09.95)	DE	196 11 374.1	22. März 1996 (22.03.96)	DE	196 19 512.8	14. Mai 1996 (14.05.96)	DE	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KG, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE96/01876</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 27. September 1996 (27.09.96)</p> <p>(30) Prioritätsdaten:</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 30%;">195 36 496.1</td> <td style="width: 30%;">29. September 1995 (29.09.95)</td> <td style="width: 40%;">DE</td> </tr> <tr> <td>196 11 374.1</td> <td>22. März 1996 (22.03.96)</td> <td>DE</td> </tr> <tr> <td>196 19 512.8</td> <td>14. Mai 1996 (14.05.96)</td> <td>DE</td> </tr> </table> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): DR. WILLMAR SCHWABE GMBH & CO. [DE/DE]; Willmar-Schwabe-Strasse 4, D-76227 Karlsruhe (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ERDELMEIER, Clemens [DE/DE]; Glogauer Strasse 32, D-76139 Karlsruhe (DE). GRETHLEIN, Eckhart [DE/DE]; Bruchwiesen 13, D-76327 Pfinztal (DE). LANG, Friedrich [DE/DE]; Berwartsteinstrasse 20, D-76767 Hagenbach (DE). OSCHMANN, Rainer [DE/DE]; An den Thoräckern 57 a, D-76829 Landau (DE).</p> <p>(74) Anwälte: VOSSIUS, Volker usw.; Holbeinstrasse 5, D-81679 München (DE).</p>	195 36 496.1	29. September 1995 (29.09.95)	DE	196 11 374.1	22. März 1996 (22.03.96)	DE	196 19 512.8	14. Mai 1996 (14.05.96)	DE	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KG, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>			
195 36 496.1	29. September 1995 (29.09.95)	DE											
196 11 374.1	22. März 1996 (22.03.96)	DE											
196 19 512.8	14. Mai 1996 (14.05.96)	DE											
<p>(54) Title: STABLE EXTRACT OF HYPERICUM PERFORATUM L., PROCESS FOR PREPARING THE SAME AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS</p> <p>(54) Bezeichnung: STABILER EXTRAKT AUS HYPERICUM PERFORATUM L., VERFAHREN ZU SEINER HERSTELLUNG UND PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNGEN</p> <p>(57) Abstract</p> <p style="padding-left: 40px;">An extract of Hypericum perforatum L. contains at least 2 % hyperforin and remains stable for at least 12 months.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p style="padding-left: 40px;">Beschrieben ist ein Extrakt aus Hypericum perforatum L. mit einem Gehalt von mindestens 2 % Hyperforin, der mindestens 12 Monate stabil ist.</p>													

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

**Stabiler Extrakt aus Hypericum perforatum L., Verfahren zu seiner
Herstellung und pharmazeutische Zubereitungen**

5

Durch pharmakologische und klinische Versuche ist belegt, daß Extrakte aus Johanniskraut (Hypericumextrakte) bei depressiven Verstimmungszuständen bis hin zu mittelschweren Depressionen mit Erfolg eingesetzt werden können. Die milde antidepressive Gesamtwirkung konnte jedoch noch nicht eindeutig einem oder mehreren Inhaltsstoffen zugeordnet werden; vgl. J. Hölzl, S. Sattler und H. Schütt, Johanniskraut: eine Alternative zu synthetischen Antidepressiva, *Pharmazeutische Zeitung* Nr. 46, 139. Jahrgang, 17. November 1994, 3959-3977. Allerdings gibt es gerade in neuester Zeit verstärkt Hinweise, daß zur Erzielung der Wirksamkeit Hyperforin wesentlich beiträgt (EP-A-0 599 307).

15

Die Arzneidroge besteht aus den oberirdischen Teilen von *Hypericum perforatum* L. Die Inhaltsstoffe von *Hypericum perforatum* L. sind unter anderem Hypericin und Hyperforin; vgl. J. Hölzl et al., a.a.O.

Die Herstellung von Hypericumextrakten mit angereichertem Hypericin-Gehalt ist in der DE-PS 1 569 849 sowie von S. Niesel und H. Schilcher in *Arch. Pharm.*, Bd. 323 (1990), 755 beschrieben.

Aus der Arbeit von R. Berghöfer und J. Hölzl, *Deutsche Apothekerzeitung*, Bd. 126, Nr. 47 (1986), Seiten 2569 - 2573, ist bekannt, daß Hyperforin in Extrakten aus gelagerter Droge bereits nach einer Woche völlig abgebaut ist, während es im Frischpflanzenextrakt stabiler sein soll. Die Verfasser vermuten, daß Frischpflanzen einen Stabilisator für Hyperforin enthalten. J. Hölzl et al., *Planta Med.*, Bd. 55 (1989), Seiten 601 - 602, berichten über Hypericumöl und einen vermuteten Zusammenhang zwischen der Hypericinkonzentration und der Peroxidzahl (POZ). Dem Sonnenlicht ausgesetzte Hypericumölpräparate zeigen unterschiedliche Peroxidzahlen. Nach J. Hölzl et al. besteht aber kein Zusammenhang zwischen dem POZ-Wert und der Hypericinkonzentration.

Über die Stabilität von Hypericumöl berichten P. Maisenbacher und K.-A. Kovar in *Planta Med.*, Bd. 58 (1992), Seiten 351 - 354. Dieses Öl enthielt auch Hyperforin, das innerhalb weniger Wochen zersetzt war.

5

Aus der EP-A-0 599 307 (entspricht DE-OS 4 239 959) sind Hypericumextrakte und Verfahren zu ihrer Herstellung bekannt, die möglichst wenig Hypericin oder ähnliche photosensibilisierenden Verbindungen enthalten, aber dennoch die bisher dem Hypericin zugeschriebene Wirksamkeit besitzen. Diese kann auf das Vorhandensein von Hyperforin zurückgeführt werden.

10

Ferner ist bekannt, Hypericumöl (Johannisöl, Oleum hyperici) durch Extraktion von zerquetschten frischen Johanniskrautblüten mit einem fetten Öl wie Olivenöl, Sojaöl, Weizenkeimlingsöl oder Sonnenblumenöl herzustellen. Hypericumöl enthält variable Mengen an Hyperforin und eignet sich zur äußerlichen Behandlung von Wunden, insbesondere Brandwunden und Verschürfungen; vgl. P. Maisenbacher und K.-A. Kovar, *Planta Med.*, Bd. 58 (1992), 351 - 354 und J. Hölzl, L. Demisch und S. Stock, *Planta Med.*, Bd. 55 (1989), 601 - 602.

15

Sowohl in der Droge als auch in üblichen Hypericumextrakten nimmt der Hyperforingehalt bei normaler Lagerung innerhalb weniger Monate drastisch ab bis zum Verschwinden der Substanz; vgl. Dissertation von P. Maisenbacher, Tübingen 1991, und Dissertation von R. Berghöfer, Marburg/L. 1987. In früheren Versuchen mit öligen Hypericumextrakten konnte die Stabilität hyperforinhaltiger Zubereitungen lediglich durch Lagerung unter Argon deutlich verbessert werden; vgl. Dissertation von P. Maisenbacher, Tübingen 1991. Eine Stabilisierung durch Antioxidantien wie Butylhydroxytoluol (BHT) und Butylhydroxyanisol (BHA) gelang in diesen Extrakten nicht. Desgleichen bringen übliche Antioxidantien wie Oxyne LM und Oxyne 2004 keine Verbesserung der Stabilität. Bei Hypericumöl wird nach P. Maisenbacher, Dissertation, loc. cit., die beste Stabilität durch Verwendung von Octyldodecanol (Eutanol G) als Extraktionsmittel erreicht; vgl. Dissertation P. Maisenbacher 1991, Seiten 151 - 154.

20

25

30

Hyperforinhaltige Hypericumextrakte können mit in der Pharmazie üblichen anorganischen oder organischen Lösungsmitteln oder deren Gemischen hergestellt werden (P. List und P.C. Schmidt, Technologie pflanzlicher Arzneizubereitungen, Wissensch. Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1984).

5

In üblichen ethanolisch-wäßrigen Hypericumextrakten und daraus hergestellten Fertigarzneimitteln ist, bezogen auf den Extrakt, in der Regel weniger als ca. 1 % Hyperforin enthalten. Nach Lagerung sinkt der Wert deutlich ab und geht je nach Lagerungsbedingungen gegen null. Man vermutet, daß Oxidationsprozesse für den Abbau des Hyperforins in der Droge und im Extrakt verantwortlich sind.

10

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Hyperforin enthaltende stabilisierte Extrakte aus *Hypericum perforatum* L. (Johanniskraut) bereitzustellen, in denen das Hyperforin über lange Zeit stabil bleibt. Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist es, Verfahren zur Herstellung dieser stabilisierten Extrakte sowie diese enthaltende Arzneimittel bereitzustellen, in denen der Hyperforingehalt ebenfalls stabil bleibt.

15

Diese Aufgaben werden erfindungsgemäß durch die Extrakte gemäß den Patentansprüchen 1 bis 14, die pharmazeutischen Zubereitungen gemäß dem Patentanspruch 15, die Verfahren gemäß den Patentansprüchen 16 bis 26, sowie der Verwendung der pharmazeutischen Zubereitungen gemäß Patentanspruch 27 gelöst.

20

Die vorliegende Erfindung beruht unter anderem auf dem überraschenden Befund, daß durch bestimmte antioxidative und/oder sauerstoffbindende Stabilisatoren bzw. Reduktionsmittel, die in der Lage sind, Oxidantien wie z.B. Radikale, Peroxide, Luftsauerstoff etc. im Extrakt abzubauen und/oder den Abbau von Hyperforin zu hemmen, und gegebenenfalls Durchführung der Extraktion unter einem Inertgas wie Stickstoff und/oder Lichtausschluß und/oder eines in seinem Gehalt an freiem Sauerstoff stark verminderten Lösungsmittels, der so erhaltene Extrakt gegenüber einem unbehandelten Hypericumextrakt wesentlich länger stabil bleibt. Dieser Extrakt kann im Gegensatz zu den Beobachtungen von R. Berghöfer und J. Hölzl, loc. cit. auch aus einer getrockneten, gelagerten Droge stammen.

25

30

Ein in seinem Sauerstoffgehalt stark vermindertes Lösungsmittel kann durch physikalische Behandlung, z.B. Spülen mit einem Inertgas wie Stickstoff, hergestellt werden. Wird ein Hypericumextrakt erfindungsgemäß konserviert bzw. stabilisiert, insbesondere durch Zusatz eines Antioxidans und vorzugsweise unter Ausschluß von Licht und Luftsauerstoff hergestellt, bleibt das Hyperforin in diesem Extrakt lange Zeit praktisch stabil. Der Schutz vor Licht und Luftsauerstoff kann auch durch eine entsprechende pharmazeutische Formulierung erreicht werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Herstellung des stabilisierten Extraktes wird die frische oder vorzugsweise getrocknete Johanniskrautdroge mit wäßrigem Methanol oder Ethanol extrahiert, dessen Sauerstoffgehalt durch physikalische Behandlung stark vermindert wurde. Der Extraktlösung wird entsprechend gegebenenfalls vorliegenden Oxidantien ein Antioxidationsmittel als Stabilisator zugesetzt und darin gelöst. Weitere Beispiele für bevorzugte Lösungsmittel zur Extraktion von Johanniskraut umfassen die Gruppe der niedrig siedenden Alkane mit etwa 5 bis 8 C-Atomen, z.B. Pentane, Hexane und Heptane, insbesondere n-Heptan, und flüssiges oder überkritisches Kohlendioxid. Der Ausdruck wäßriges Methanol oder Ethanol bedeutet Methanol oder Ethanol mit einem Wassergehalt von vorzugsweise bis zu etwa 40 Vol.-%.

Spezielle Beispiele für bevorzugte antioxidative Stabilisatoren bzw. Antioxidationsmittel sind pharmakologisch verträgliche Substanzen, die in der Lage sind, den Abbau von Hyperforin zu hemmen und/oder im Extrakt oder Arzneimittel enthaltende Oxidantien zu reduzieren. Es sind dies insbesondere organische Thiolverbindungen, wie Cystein und Glutathion, sowie Ascorbinsäure und Derivate dieser Verbindungen wie die Fettsäureester der Ascorbinsäure, z.B. das Myristat, Palmitat und Stearat.

Die antioxidativen Stabilisatoren werden in einer zur Stabilisierung des Hyperforins ausreichenden Menge der Hypericum-Extraktlösung einverleibt. Im allgemeinen genügen Konzentrationen von 0,01 bis 5 % antioxidativer Stabilisator, bezogen auf den Hypericum-extrakt.

In einer anderen Ausführungsform wird ebenfalls wie vorstehend beschrieben verfahren, der Zusatz des Stabilisators aber erst nach der Trocknung der Extraktlösung, d.h. nach dem Entfernen des Lösungsmittels ausgeführt.

5 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird der antioxidative Stabilisator erst auf der Stufe der fertigen Arzneiform zusammen mit den anderen pharmazeutischen Hilfsstoffen zugesetzt.

Vorzugsweise werden alle Ausführungsformen unter Licht- und Sauerstoffausschluß durchgeführt.

10

Die erhaltenen Extrakte können zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen, gegebenenfalls nach erneutem Zusatz eines Stabilisators, zu pharmazeutischen Zubereitungen wie Kapseln, Filmtabletten und Dragees verarbeitet werden.

15 Als pharmazeutische Hilfsstoffe werden übliche Füll-, Binde-, Spreng-, Schmier- und Überzugsmittel für Filmtabletten und Dragees sowie Öle und Fette als Füllmassen für Weichgelatine kapseln verwendet.

Die Erfindung wird anhand folgender nicht einschränkender Beispiele weiter erläutert.
20 Prozentangaben beziehen sich auf das Gewicht, sofern nichts anderes angegeben ist. Als Inertgas (Schutzgas) wurde Stickstoff verwendet. Es kann jedoch auch ein anderes Inertgas wie Argon oder Krypton verwendet werden.

Beispiele 1 a) und 1 b) (Vergleichsbeispiele)

25

a)

1 kg Johanniskrautdroge wurde in einer Mühle fein gemahlen und mit 7 kg 70(v/v)%-igem Ethanol versetzt. Die Suspension aus 1 kg Droge und 7 kg Lösungsmittel wurde eine Stunde bei 55°C unter Inertgas intensiv gerührt. Sodann wurde der erhaltene Extrakt von der Droge
30 mittels einer Zentrifuge getrennt. Der Drogenrückstand wurde ein zweites Mal in gleicher Weise mit 7 kg Lösungsmittel extrahiert. Die beiden Extraktlösungen wurden vereinigt, und mit einem Aliquot wurde der Trockenrückstand im Extrakt bestimmt. Der Extrakt wurde

schonend unter vermindertem Druck auf einen Trockenrückstand von etwa 70 % konzentriert und bei 40°C unter vermindertem Druck nachgetrocknet. Es wurden 0,42 kg Trockenextrakt erhalten. Der Gehalt an Hyperforin betrug 2,26 %, der Gehalt an Gesamthypericinen 0,27 %.

5 b)

Dieser Trockenextrakt aus Beispiel 1 a) wurde mittels Behandlung mit Polyvinylpyrrolidon (PVP) gemäß der Lehre der EP-A-0 599 307 von Hypericinen befreit. Der Hyperforingehalt betrug 2,96 %.

10 Beispiel 2

24 kg Johanniskrautdroge wurden in einer Mühle fein gemahlen und mit 156 kg 80(v/v)%-igem Methanol versetzt, das vorher mit Stickstoff durchspült worden war. Dieses Gemisch wurde anschließend eine Stunde bei 55 °C gerührt. Die erhaltene Extraktlösung wurde durch
15 Zentrifugieren vom Drogenrückstand getrennt. Der Rückstand wurde nochmals in der gleichen Weise extrahiert. Beide Extraktlösungen wurden vereinigt und mit 1,0 Gew.-% Ascorbinsäure versetzt. Diese Lösung wurde während 15 Minuten gerührt. Dann wurde die Extraktlösung schonend unter vermindertem Druck eingengt auf einen Trockenrückstandsgehalt von 70 %. Danach wurde bei 40 °C unter vermindertem Druck nachgetrocknet. Es resultierten 5,39 kg
20 stabilisierter Trockenextrakt mit einem Gehalt an Hyperforin von 3,2 %. Der Gesamthypericingehalt in diesem Extrakt betrug 0,48 %.

Beispiel 3

25 8 kg Johanniskrautdroge wurden in einer Mühle fein gemahlen und mit 56 kg 70(v/v)%-igem Ethanol versetzt. Zuvor wurde das eingesetzte Lösungsmittel mittels Inertgas-Spülen in seinem Sauerstoffgehalt vermindert. Die Suspension aus 8 kg Droge und 56 kg Lösungsmittel wurde eine Stunde bei 55°C unter Inertgas intensiv gerührt. Sodann wurde der erhaltene Extrakt von der Droge mittels einer Zentrifuge unter Inertbegasung mit Stickstoff als Inertgas getrennt. Der
30 Drogenrückstand wurde ein zweites Mal in gleicher Weise extrahiert. Die beiden Extraktlösungen wurden vereinigt und mit 0,05 % L-Cystein versetzt. Die Lösung wurde 10 min intensiv unter Stickstoff als Inertgas gerührt und anschließend schonend unter

vermindertem Druck auf einen Trockenrückstandsgehalt von 70 % konzentriert und bei 40°C unter vermindertem Druck nachgetrocknet. Es wurden 2,524 kg stabilisierter Trockenextrakt mit einem Hyperforingehalt von 3,9 % erhalten. Der Gehalt an Gesamthypericin betrug 0,28%.

5 Beispiel 4

454 g fein geschnittenes frisches Johanniskraut wurden in einer Drogenpresse ausgepreßt. Dem Preßsaft (160 ml) wurden 1,5 g Ascorbinsäure zugesetzt und aufgelöst. Der Preßsaft wurde anschließend der ausgepreßten Droge wieder zugemischt. Dann wurden der feuchten Droge 1
10 kg n-Heptan zugegeben. Das Gemisch wurde während 1 Stunde unter ständigem Rühren bei 50 °C unter Lichtausschluß extrahiert. Anschließend wurde über ein Seitz Supra 1500 Filter abgesaugt und der Drogenrückstand noch ein zweites Mal in der gleichen Weise extrahiert. Die vereinigten Extraktlösungen wurden am Rotationsverdampfer bei 35 °C unter Lichtschutz auf
15 einen Trockenrückstandsgehalt von ca. 70 % konzentriert und schließlich gefriergetrocknet. Es resultierte 9,11 g Trockenextrakt mit einem Gehalt an Hyperforin von 37,2 %.

Beispiel 5

515 g fein geschnittenes frisches Johanniskraut wurden in einer Drogenpresse ausgepreßt. Dem
20 Preßsaft (180 ml) wurden 1,7 g Ascorbinsäure zugesetzt und aufgelöst. Der Preßsaft wurde anschließend der ausgepreßten Droge wieder zugemischt. Dann wurde die feuchte Droge in eine Hochdruckextraktionsanlage gegeben und bei 350 bar bei 40 °C mit Kohlendioxid extrahiert. Pro kg Droge wurden 20 kg Kohlendioxid eingesetzt. Nach der Extraktion wurde der Druck auf 60 bar reduziert zwecks Abscheidung des Extraktes. Der Extrakt wurde der
25 Apparatur entnommen und durch Erhitzen auf ca. 60 °C vom mitextrahierten Wasser abgetrennt. Es resultierten 12,3 g Trockenextrakt mit einem Gehalt an Hyperforin von 43,1 %.

30

Beispiel 6

Prüfung der Hyperforin-Stabilität

- 5 In diesem Beispiel wurde der Hyperforingehalt (bestimmt mittels HPLC) eines Extraktes gemäß Beispiel 1 ohne besondere Vorsichtsmaßnahmen und Zusätze bei der Herstellung mit erfindungsgemäß hergestellten Extrakten aus den Beispielen 2-5 verglichen. Die erfindungsgemäß hergestellten Extrakte wurden unter Stickstoff und Ausschluß von Licht bei Raumtemperatur gelagert. Die Ergebnisse sind in Tabelle I zusammengefaßt. Das Ergebnis
- 10 zeigt bei den erfindungsgemäß hergestellten Extrakten einen nach 12 Monaten unveränderten Hyperforingehalt. Der Gehalt an Gesamthypericin in den gemäß Beispielen 1 bis 3 hergestellten Extrakten hat sich über den gleichen Zeitraum ebenfalls nicht verändert.

Tabelle I

Trockenextrakt	Hyperforin	Hyperforingehalt %		
Beispiel	Ausgangsgehalt %	nach 13 Wochen	nach 6 Monaten	nach 12 Monaten
Beispiel 1 a)	2,26	0,0	0,0	0,0
Beispiel 1 b)	2,96	0,0	0,0	0,0
Beispiel 2	3,2	3,2	3,17	3,15
Beispiel 3	3,90	3,90	3,88	3,85
Beispiel 4	37,2	37,2	36,5	36,1
Beispiel 5	43,1	43,1	43,0	42,4

15

Beispiel 7

Weichgelatine kapseln mit Hypericumextrakt

- 5 – Zusammensetzung
- | | |
|--------------------------|---------|
| Hypericum-Trockenextrakt | 300 mg |
| Ascorbinsäure | 0,25 mg |
| Octyldodecanol | 200 mg |

10 Herstellung:

Als Trockenextrakt wurde der Extrakt von Beispiel 3 bzw. 4 verwendet.

Trockenextrakt und Ascorbinsäure wurden zusammen in Octyldodecanol dispergiert und unter Ausschluß von Luftsauerstoff zu Weichgelatine kapseln verarbeitet.

15

Beispiel 8

Filmtablette mit Hypericumextrakt

- 20 – Zusammensetzung
- | | |
|--------------------------------------|---------|
| Hypericum-Trockenextrakt | 300 mg |
| Cellulose | 100 mg |
| modifizierte Stärke | 90 mg |
| Na-Carboxymethylcellulose | 30 mg |
| 25 hochdisperses Silicumdioxid | 5,0 mg |
| Ascorbinsäure | 5,0 mg |
| Magnesiumstearat | 5,0 mg |
| Hydroxypropylmethylcellulose-Überzug | 20,0 mg |

30 Herstellung:

Als Trockenextrakt wurde der Extrakt von Beispiel 3 verwendet.

Die Bestandteile wurden in einem Mischer trocken gemischt und direkt zu Tabletten verpreßt. Die erhaltenen Tabletten wurden mit einem Überzug aus Hydroxypropylmethylcellulose beschichtet.

5 **Beispiel 9**

Vergleich zwischen handelsüblichen Hypericumfertigarzneimitteln des deutschen Marktes (September 1995) und einem erfindungsgemäß hergestellten Fertigpräparat.

- 10 In diesem Beispiel wurden fünf im September 1995 im Handel befindliche Hypericumfertigarzneimittel auf ihren Gehalt an Hyperforin bezogen auf den im Präparat enthaltenen Extrakt untersucht und mit einem erfindungsgemäß hergestellten Fertigarzneimittel verglichen. Das Ergebnis ist in Tabelle II dargestellt. Es ist ersichtlich, daß das erfindungsgemäß hergestellte Präparat einen wesentlich höheren Hyperforingehalt aufweist, der
15 auch nach 12 Monaten praktisch stabil bleibt.

Tabelle II

Präparat	Anteil an Hypericumextrakt [mg]	Gehalt an Hyperforin [%]
A	200	0,58
B	250	0,20
C	40	0,07
D	110	0,56
E	250	0,71
erfindungsgemäß hergestelltes Präparat nach Beispiel 3	300	3,9

Patentansprüche

- 5 1. Stabiler Extrakt aus *Hypericum perforatum* L. (Johanniskraut) mit einem Hyperforingehalt von mindestens 2 %, bezogen auf den Trockenextrakt, dadurch gekennzeichnet, daß das Hyperforin gegen Zerfall bzw. gegen Abbau stabil bzw. durch einen Stabilisator stabilisiert ist.
- 10 2. Stabiler Extrakt aus *Hypericum perforatum* L. (Johanniskraut) mit einem Hyperforingehalt von mindestens 2 %, erhältlich durch Zugabe eines Stabilisators aus der Gruppe der organischen Thiolverbindungen, Ascorbinsäure und deren Derivaten und durch Extraktion der frischen oder getrockneten Johanniskraut-Droge mit einem pharmazeutisch üblichen anorganischen oder organischen Lösungsmittel oder mit deren Gemischen, ausgenommen ölige Extraktionsmittel.
- 15 3. Stabiler Extrakt aus *Hypericum perforatum* L. nach Anspruch 1 oder 2, gekennzeichnet durch einen Hyperforingehalt von mindestens 3%.
- 20 4. Stabiler Extrakt aus *Hypericum perforatum* L. nach Anspruch 1 oder 2, gekennzeichnet durch einen Hyperforingehalt von mindestens 5%.
5. Stabiler Extrakt aus *Hypericum perforatum* L. nach Anspruch 1 oder 2, gekennzeichnet durch einen Hyperforingehalt von mindestens 20%.
- 25 6. Stabiler Extrakt nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Stabilisator in einer Konzentration von 0,01 % bis 5 %, vorzugsweise 0,2 % bis 1 %, bezogen auf den Extrakt, vorliegt.
- 30 7. Stabiler Extrakt nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Stabilisator Cystein ist.

8. Stabiler Extrakt nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Stabilisator Glutathion ist.
- 5 9. Stabiler Extrakt nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Stabilisator Ascorbinsäure ist.
- 10 10. Stabiler Extrakt nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Stabilisator ein Fettsäureester der Ascorbinsäure ist.
11. Stabiler Extrakt nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß als Lösungsmittel wäßriges Ethanol verwendet wird.
12. Stabiler Extrakt nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß als Lösungsmittel wäßriges Methanol verwendet wird.
- 15 13. Stabiler Extrakt nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß als Lösungsmittel n-Heptan verwendet wird.
14. Stabiler Extrakt nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß als
20 Lösungsmittel flüssiges oder überkritisches Kohlendioxid verwendet wird.
15. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend einen Extrakt nach einem der Ansprüche 1 bis 14, und übliche, pharmazeutische Hilfsstoffe.
- 25 16. Verfahren zur Herstellung eines stabilen Hypericum-Extraktes, bei dem eine entsprechend ausgewählte frische oder getrocknete Johanniskraut-Droge mit einem pharmazeutisch üblichen anorganischen oder organischen Lösungsmittel oder deren Gemischen, ausgenommen ölige Extraktionsmittel, extrahiert wird und bei dem ein Stabilisator aus der Gruppe der organischen Thiolverbindungen, Ascorbinsäure und deren Derivate wahlweise
30 während oder nach der Herstellung des Extraktes zugegeben wird und aus dem so erhaltenen Flüssigextrakt ein Trockenextrakt gewonnen wird.

17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß als Stabilisator Cystein verwendet wird.
18. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß als Stabilisator Glutathion verwendet wird.
19. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß als Stabilisator Ascorbinsäure verwendet wird.
20. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß als Stabilisator ein Fettsäureester der Ascorbinsäure verwendet wird.
21. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß der Stabilisator in einer Konzentration von 0,01 % bis 5 %, vorzugsweise 0,2 % bis 1 %, bezogen auf den Extrakt, zugesetzt wird.
22. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß mit einem Lösungsmittel extrahiert wird, dessen Gehalt an freiem Sauerstoff niedrig ist oder stark vermindert worden ist.
23. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß zur Extraktion als Lösungsmittel wäßriges Ethanol oder wäßriges Methanol oder ein Alkan mit etwa 5 bis 8 C-Atomen oder flüssiges oder überkritisches Kohlendioxid verwendet wird.
24. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß das Stabilisierungsmittel nach der Trocknung der Extraktionslösung zugesetzt wird.
25. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß der Stabilisator erst auf der Stufe der fertigen Arzneiform zusammen mit den üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen zugesetzt wird.

26. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß es unter Licht- und/oder Sauerstoffausschluß durchgeführt wird.
27. Verwendung der pharmazeutischen Zubereitung nach Anspruch 15 zur Behandlung von Depressionen und psychovegetativen Erkrankungen.
- 5



PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 35/78		A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/13489 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. April 1997 (17.04.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE96/01876 (22) Internationales Anmeldedatum: 27. September 1996 (27.09.96) (30) Prioritätsdaten: 195 36 496.1 29. September 1995 (29.09.95) DE 196 11 374.1 22. März 1996 (22.03.96) DE 196 19 512.8 14. Mai 1996 (14.05.96) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): DR. WILLMAR SCHWABE GMBH & CO. [DE/DE]; Willmar-Schwabe-Strasse 4, D-76227 Karlsruhe (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ERDELMEIER, Clemens [DE/DE]; Glogauer Strasse 32, D-76139 Karlsruhe (DE). GRETHLEIN, Eckhart [DE/DE]; Bruchwiesen 13, D-76327 Pfinztal (DE). LANG, Friedrich [DE/DE]; Berwartsteinstrasse 20, D-76767 Hagenbach (DE). OSCHMANN, Rainer [DE/DE]; An den Thoräckern 57 a, D-76829 Landau (DE). (74) Anwälte: VOSSIUS, Volker usw.; Holbeinstrasse 5, D-81679 München (DE).			(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KG, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i> (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 14. August 1997 (14.08.97)
(54) Title: STABLE EXTRACT OF HYPERICUM PERFORATUM L., PROCESS FOR PREPARING THE SAME AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS (54) Bezeichnung: STABILER EXTRAKT AUS HYPERICUM PERFORATUM L., VERFAHREN ZU SEINER HERSTELLUNG UND PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNGEN (57) Abstract An extract of Hypericum perforatum L. contains at least 2 % hyperforin and remains stable for at least 12 months. (57) Zusammenfassung Beschrieben ist ein Extrakt aus Hypericum perforatum L. mit einem Gehalt von mindestens 2 % Hyperforin, der mindestens 12 Monate stabil ist.			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LU	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LV	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	MC	Monaco	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MD	Republik Moldau	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MG	Madagaskar	UA	Ukraine
EE	Estland	ML	Mali	UG	Uganda
ES	Spanien	MN	Mongolei	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MR	Mauritanien	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MW	Malawi	VN	Vietnam
GA	Gabon				

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int ional Application No

PCT/DE 96/01876

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K35/78

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 599 307 A (SCHWABE WILLMAR GMBH & CO) 1 June 1994 cited in the application see page 4, line 15 - page 5, line 22 ---	1-27
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 8337 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 83-762732 XP002033079 & RO 79 428 A (INTR MED COLORANTI SINTOFARM) , 28 February 1983 see abstract ---	1,2,5-7, 15-17,21
A	GB 2 101 888 A (VYSOKA SKOLA CHEM TECH) 26 January 1983 see example 5 --- -/--	1,11, 22-26

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 June 1997

Date of mailing of the international search report

0 7. 07. 97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Rempp, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. l. Application No.
PCT/DE 96/01876

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p> THERAPIEWOCHE, vol. 44, no. 14, April 1994, pages 808-815, XP000674704 STEFFI SATTLER ET AL.: "JOHANNISKRAUT.EIN REZEPT DER NATUR GEGEN DEPRESSIONEN." ----- </p>	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE96/01876

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Remark: Although claim 27 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out, based on the alleged effects of the compound or composition.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 96/01876

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0599307 A	01-06-94	DE 4239959 A	01-06-94
GB 2101888 A	26-01-83	CS 228038 B	14-05-84
		DE 3225597 A	03-02-83
		FR 2509176 A	14-01-83
		JP 58032824 A	25-02-83

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K35/78

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 599 307 A (SCHWABE WILLMAR GMBH & CO) 1.Juni 1994 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 4, Zeile 15 - Seite 5, Zeile 22 ---	1-27
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 8337 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 83-762732 XP002033079 & RO 79 428 A (INTR MED COLORANTI SINTOFARM), 28.Februar 1983 siehe Zusammenfassung ---	1,2,5-7, 15-17,21
A	GB 2 101 888 A (VYSOKA SKOLA CHEM TECH) 26.Januar 1983 siehe Beispiel 5 ---	1,11, 22-26

	---/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

16.Juni 1997

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

07.07.97

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Rempp, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 96/01876

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>THERAPIEWOCHE, Bd. 44, Nr. 14, April 1994, Seiten 808-815, XP000674704 STEFFI SATTLER ET AL.: "JOHANNISKRAUT.EIN REZEPT DER NATUR GEGEN DEPRESSIONEN." -----</p>	

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. _____
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Bemerkung: Obwohl der(die) Anspruch(üche) 27 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht(en), wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich _____
3. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: _____

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 96/01876

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0599307 A	01-06-94	DE 4239959 A	01-06-94

GB 2101888 A	26-01-83	CS 228038 B	14-05-84
		DE 3225597 A	03-02-83
		FR 2509176 A	14-01-83
		JP 58032824 A	25-02-83

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)